

## УД-29. РАЗРАБОТКА МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОГО СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 5-НИТРО-6-ФЕНИЛПИРИДИНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОДХОДОВ «ЗЕЛеной ХИМИИ»

В. А. Ковеза<sup>1</sup>, И. В. Кулаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского, 644077, Россия, Омск, пр. Мира, 55а

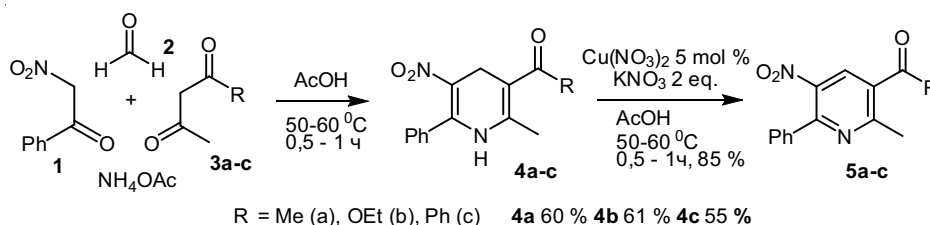
<sup>2</sup> Тюменский государственный университет, Институт химии, 625003, Россия, Тюмень, ул. Перекопская, 15а

E-mail: koveza.vladislav@yandex.ru

Производные 1,4-дигидропиридинов (1,4-ДГП) относятся к важному классу антигипертензивных лекарственных препаратов (нитрендипин, нифедипин и т. д.) как блокаторы кальциевых каналов. Отличительное свойство данных соединений – это нитроароматический фрагмент в 4-м положении. Аналогичные свойства были обнаружены и у 5-нитро-1,4-дигидропиридинов [1]. Однако синтез подобных соединений связан с такими проблемами, как многостадийность и энергозатратность [2].

Возможным решением вышеназванных проблем является использование мультикомпонентных реакций (МКР), которые вписываются в общую концепцию «зеленой химии» как одного из перспективных направлений химии будущего [3]. С помощью МКР легко можно синтезировать с высокими выходами симметричные 1,4-ДГП по Ганчу [2] и далее путем окислительной ароматизации превращать их в не менее важные пиридины. Однако синтез несимметричных 1,4-ДГП по методу Ганча связан со значительными трудностями при получении и выделении индивидуального продукта [4], что делает исследования в данной области весьма актуальными.

Для получения не описанных в литературе 4-незамещенных 5-нитро-6-фенил-1,4-ДГП нами применена и оптимизирована четырехкомпонентная реакция нитроацетофенона **1**, уротропина (или параформа) **2** в качестве источника формальдегида, β-дикарбонильного соединения (ацетилацетон, бензоилацетон, ацетоуксусный эфир) **3a–c**, взятых в эквивалентных мольных количествах, и 5-кратного избытка ацетата аммония в среде уксусной кислоты при температуре 50–60 °С. Окисление полученных 5-нитро-6-фенил-1,4-ДГП **4a–c** в 5-нитро-6-фенилпиридины **5a–c** проводили при помощи 2-кратного избытка KNO<sub>3</sub> (менее токсичного, чем обычно применяемый NaNO<sub>2</sub>) в уксусной кислоте в присутствии 5 % мольного количества катализатора меди, по аналогии [5].



Таким образом, нами был разработан довольно простой, экономичный, универсальный и эффективный метод получения 4-незамещенных 5-нитро-6-фенилпиридинов. Предлагаемый нами метод значительно эффективнее описанного в литературе метода получения подобных соединений [6]. Полученные результаты позволят в будущем относительно быстро синтезировать библиотеки данных производных для последующих модификаций.

**Библиографические ссылки**

1. *Shan R., Velazquez C., Knaus E. E.* Syntheses, Calcium Channel Agonist – Antagonist Modulation Activities, and Nitric Oxide Release Studies of Nitrooxyalkyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)pyridine-5-carboxylate Racemates, Enantiomers, and Diastereomers // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47, № 1. P. 254–261.
2. *Radtke L., Marqués-López E., Herrera R. P.* Multicomponent Reactions in the Synthesis of Target Molecules // *Multicomponent Reactions*. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc, 2015. P. 198–246.
3. *Cioc R. C., Ruijter E., Orru R. V. A.* Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis // *Green Chem.* 2014. Vol. 16, № 6. P. 2958–2975.
4. Synthesis of ethyl 5-cyano-6-hydroxy-2-methyl-4-(1-naphthyl)-nicotinate / Y. Zhou [et al.] // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49, № 23. P. 3757–3761.
5. *Maquestiau A., Mayence A., Eynde J.-J. Vanden.* Ultrasound-promoted aromatization of hantzsch 1,4-Dihydropyridines by clay-supported cupric nitrate // *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32, № 31. P. 3839–3840.
6. *Sagitullina G. P., Garkushenko A. K., Sagitullin R. S.* Synthesis of substituted 5-nitro-6-phenylpyridines by the cyclo-condensation of nitroacetophenone, ethyl orthoformate, and enamines // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009. Vol. 45, № 9. P. 1147–1148.